



Artículo original

Facultad de Ciencias Médicas
Dr. Ernesto "Che" Guevara de la Serna

Evaluación de la Alfafetoproteína sérica como predictor del bajo peso al nacer y la prematuridad

Amanda Alonso Valle ¹, José C. Bencomo Correa ², Orlando Arencibia Cruz ³, Anitery Travieso Téllez⁴

1- Estudiante de 5to año de la Carrera de Medicina. Instructor no graduado en Genética Clínica.

2-Estudiante de 5to año de la Carrera de Medicina. Instructor no graduado en Medicina intensiva.

3-Estudiante de 5to año de la Carrera de Medicina. Alumno Ayudante en Anestesiología.

4-Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Profesora Asistente.

Resumen

Introducción: la Alfafetoproteína humana es una glicoproteína del plasma fetal, cuya concentración en suero materno se considera indicador indirecto del bienestar fetal.

Objetivo: evaluar el valor predictivo de la cuantificación de Alfafetoproteína humana como marcador del bajo peso al nacimiento y la prematuridad.

Material y método: se desarrolló un estudio observacional, analítico de cohorte prospectivo con las embarazadas captadas en el municipio Pinar del Río durante el 2012. Se conformó una cohorte de 51 gestantes con Alfafetoproteína humana elevada y una cohorte de 2219 embarazadas con Alfafetoproteína humana normal. Se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con relación a la prematuridad y el bajo peso al nacer. Se utilizó el índice Kappa como prueba de concordancia para estas variables.

Resultados: el 21.6% de las gestantes con Alfafetoproteína humana elevada presentó parto pretérmino. El 15.7% tuvieron un recién nacido con bajo peso al nacer, mientras que 15.7% perdieron el embarazo durante el segundo o el tercer trimestre. Se determinó un valor predictivo positivo de 21.6 y 15.7 para la prematuridad y el bajo peso respectivamente. Se obtuvo un índice Kappa de 0.172. (IC: 0.073-0.271) para la prematuridad y de 0.076 (IC: 0.004- 0.148) para el bajo peso que refuerzan la hipótesis de asociación no casual entre estos eventos y la elevación de los valores séricos de alfafetoproteína humana.

Conclusiones: la Alfafetoproteína humana se comportó como marcador útil para predecir desenlaces adversos en la gestación. Se sugiere continua vigilancia obstétrica y perinatal de embarazadas con este antecedente sin otras causas demostrables.

DsCS: //ALFAFETOPROTEÍNA HUMANA/ bajo peso al nacer/ prematuridad/ valor predictivo.

Abstract

Introduction: human alpha fetoprotein is a glycoprotein of the fetal plasma which concentration in maternal blood serum is considered an indirect indicator of the fetal well-being.

Objective: to assess the predictive value of human alpha fetoprotein as a marker of low weight at birth and prematurity.

Material and method: an observational, analytical of prospective cohort study including the pregnant women recruited in Pinar del Río municipality during 2012 was conducted. A cohort of 51 pregnant women with a high level of human alpha fetoprotein was comprised along with a cohort of 2219 pregnant women presenting normal alpha fetoprotein levels. The variables analyzed were: sensibility, specificity, positive and negative predictive values associated with prematurity and low weight at birth. Kappa index was applied as a concordance for these variables.

Results: 21.6% of the pregnant women with high levels of human alpha fetoprotein presented preterm delivery; 15.7% had low weight babies at birth, while 15.7% presented pregnancy loss during the second and third trimester. A predictive positive value of 21.6 and 15.7 was determined for prematurity and low weight at birth respectively. Obtaining a Kappa index of 0.172 (IC: 0.073-0.271) for prematurity and of 0.076 (IC: 0.004-0.148) for low weight, sustaining the non-

causal association between these events and the increase of human alpha fetoprotein levels.

Conclusions: human alpha fetoprotein behaved as a useful marker to predict the adverse outcomes of pregnancy. A continuous obstetric and perinatal surveillance of pregnant women with this antecedent without other demonstrable causes is recommended.

DeCS: HUMAN ALPHA FETOPROTEIN /low weight at birth/prematurity/predictive value

Introducción

La Alfafetoproteína humana (AFPH) es una glicoproteína específica del plasma fetal, incluida entre las llamadas sustancias evolutivas. Se conoce que su síntesis se produce en el saco vitelino durante el comienzo del embarazo y más tarde en el hígado fetal. Pasa al plasma materno y atraviesa la barrera placentaria. ¹ Tiene como función principal el transporte de ligandos como la bilirrubina, ácidos grasos, esteroides, metales pesados y fármacos.² Esta puede cuantificarse en líquido amniótico y en suero materno. La determinación de su concentración en el suero materno se ha considerado un indicador indirecto del bienestar fetal. ^{1,2}

En 1972, *Brock y Sutcliffe* determinaron que existía asociación entre los niveles elevados de AFP en líquido amniótico y suero materno y los defectos del cierre del tubo neural (DTN), y es a partir de este momento que comienza a utilizarse para el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales. ³ Desde entonces, la medición de los niveles de Alfafetoproteína en el suero materno (AFPSM) es un pesquiasaje que se realiza entre las 15 y 19 semanas de gestación y su resultado, en nanogramos por decilitros (ng/dl), se debe corregir para el peso, raza y presencia de *Diabetes mellitus* materna. Se compara con los valores medios correspondientes para la edad gestacional en que se realiza la prueba y el resultado se expresa en múltiplos de la media (MoM). Se considera elevada toda cifra mayor o igual a 2 MoM. ⁴

En Cuba, desde 1982, se inició el pesquiasaje de anomalías congénitas, empleando la AFP y el ultrasonido diagnóstico (USG). Ante un valor por encima del límite de corte establecido se buscan defectos congénitos u otras anomalías fetales con el consiguiente asesoramiento genético. ⁴ Estas pudieran relacionarse además de con los ya citados DTN, con defectos de cierre de pared anterior, presencia de tumores fetales y agenesia renal bilateral. ²⁻³ Ante la ausencia de causa fetal o materna identificable (error de cuenta, bajo peso materno, amenaza de aborto, hipertensión

arterial, anomalías placentarias) entonces se considera el antecedente como un posible riesgo para el bienestar materno-fetal.⁵

Actualmente no se conoce la relación entre las funciones de la AFP y el resultado final del embarazo, pero aun así es utilizada en el mundo como predictor del óptimo desenlace obstétrico y perinatal.⁶ Ya desde la década pasada varios estudios aportaron la relación entre niveles elevados de AFP y bajo peso al nacer, prematuridad, óbito fetal entre otras alteraciones.^{2,5-6}

Anualmente nacen 13 millones de niños prematuros en el mundo cada año, la mayoría en países en desarrollo, donde el parto pretérmino (PP) representa el componente principal de la morbi-mortalidad perinatal, aportando más del 70% de la incidencia. Esta cifra oscila 7-12% en los Estados Unidos. Por su parte, en Latinoamérica y el Caribe la situación es aún más grave. Según las últimas cifras oficiales las tasas de mortalidad neonatal oscilan entre 13,8 a 10,8 por mil nacidos vivos en Venezuela y ha sido reportada una incidencia de PP del 9%, asociada con 34,31% de mortalidad neonatal⁵⁻⁶.

En Cuba, aun cuando se exhiben tasas de mortalidad infantil solo comparables con el mundo desarrollado (4.6 por cada mil nacidos vivos en el año 2011 y 4.9 en el 2012), las afecciones relacionadas con el periparto representan la primera causa de muerte en los menores de 1 año.⁷ Dentro de este acápite las complicaciones relacionadas con la prematuridad tuvieron una tasa en el 2012 aproximadamente de 1.5 por cada mil nacidos vivos, por lo que representaron más de la cuarta parte de las muertes en el período. Por su parte, el bajo peso al nacer cuya disminución se considera indicador de desarrollo en salud se comportó en una tasa de 5.9 durante el 2012.⁷

Precisamente, la prematuridad y el bajo peso al nacer son los indicadores de salud que más afectan a la provincia de Pinar del Río en los últimos dos años, manteniéndose estrechamente relacionados con la morbimortalidad infantil en los menores de un año. Nuestras cifras de bajo peso se comportan muy similares a las de la media nacional^{4,7} y la prematuridad constituyó el primer problema de salud en el Servicio de Neonatología al cierre del 2013.

Estos antecedentes plantean como problema científico:

El limitado aprovechamiento durante el seguimiento prenatal de la cuantificación sérica de AFP como predictor del bajo peso al nacer y la prematuridad en Pinar del Río.

Se deriva entonces la siguiente pregunta científica: ¿Podrá ser utilizada en Pinar del Río la cuantificación sérica de AFPH como marcador predictivo del bajo peso al nacer y la prematuridad?

Para ello se procesó el objetivo de evaluar el valor predictivo de la cuantificación sérica de AFPH como marcador del bajo peso al nacimiento y la prematuridad en Pinar del Río.

Material y método

Es un estudio Observacional, analítico de cohorte prospectivo.

Caracterización del universo: mujeres embarazadas pertenecientes al municipio Pinar del Río, captadas durante el año 2012 en el Servicio de Genética Comunitaria.

Caracterización de la muestra: Se conformó una **cohorte de "expuestos"** y una **cohorte de "no expuestos"**. La cohorte de expuestos quedó finalmente conformada por 51 gestantes, con feto vivo en el momento del pesquaje de alfafetoproteína (AFP) en suero y resultado elevado (superior a 2.0 MoM). La elevación de la AFP sin identificación de una causa fetal o materna en el momento de la evaluación del resultado se consideró el único criterio de inclusión. La "cohorte de no expuestos" incluyó el resto de las gestantes captadas durante el 2012 en el municipio Pinar del Río, con feto vivo en el momento del pesquaje de AFP y cuyo valor resultó normal. (2219 en total)

Operacionalización de las variables:

Eventos perinatales: cualitativa, nominal y politómica.

Causas maternas y fetales de AFPH elevada: cualitativa, nominal y politómica.

Diseño general del estudio: La información se obtuvo de los registros de seguimiento lineal de la embarazada que recogen la totalidad de la atención genética prenatal y cuya información se cierra una vez evaluado el producto de la concepción al mes de nacido; por lo que se dispone de los antecedentes prenatales, perinatales y postnatales hasta el momento de la evaluación del lactante. En cada gestante se evaluó el resultado de alfafetoproteína (AFP) y se controló el desenlace final de la gestación, teniendo en cuenta:

- Pérdida de embarazo en la segunda mitad.
- Nacimiento pretérmino del producto de la gestación.
- Bajo peso al nacer del producto de la gestación.

Con los datos obtenidos luego de concluido el seguimiento, se determinó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la AFP elevada con relación al bajo peso al nacimiento y la prematuridad como complicaciones del término de la gestación. Así mismo con las

frecuencias absolutas se determinó el Índice Kappa como prueba de concordancia. Los resultados se presentan en figuras y tablas.

RESULTADOS

Se obtuvo resultados elevados de AFPH en suero materno en 58 gestantes. De ellas, cuatro, para un 6.90% presentaron feto con defecto congénito (específicamente defecto de cierre de pared anterior) y no continuaron el embarazo. Por su parte, tres gestantes (5.17%) tenían embarazo gemelar. Ni unas ni otras fueron incluidas en el estudio, pero se considera oportuno presentar este resultado haciendo notar que no se obtuvo ningún valor elevado en gestante con feto portador de defecto de cierre de tubo neural; principal causa fetal de AFPH elevada. Este hecho confirma la precisión del diagnóstico prenatal de este tipo de malformación en el municipio, de manera que su identificación tiene lugar en el 100% de los casos durante el primer trimestre de la gestación, previo al pesquiasaje de AFPH.

Del total de 51 gestantes incluidas en el estudio con valores elevados de AFPH, el 21,6% presentaron un parto pretérmino. Por su parte, el 15.7% de estas tuvieron un producto con bajo peso al nacer. En este grupo solo dos neonatos nacieron antes de las 37 semanas, por lo que la prematuridad aportó solo la cuarta parte del bajo peso del municipio en el período estudiado.

El 15.7% de la muestra presentó un desenlace fatal de la gestación con muerte fetal precoz o tardía. (Tabla 1)

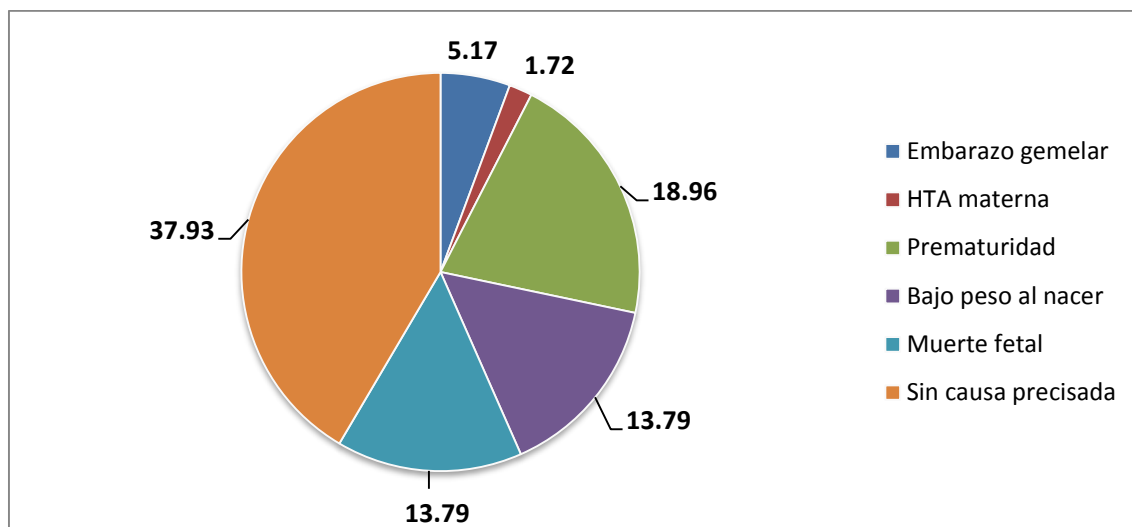
Tabla 1. Gestantes con AFPH elevada según eventos perinatales. Pinar del Río. 2012.

Eventos perinatales	Total de gestantes con AFPH elevada	
	No.	Porcentaje
Prematuridad	11	21.6
Bajo peso al nacer	8	15.7
Muerte fetal	8	15.7

Fuente: Registros de seguimiento lineal

En la figura 1 se resumen las principales causas de AFPH elevadas en el municipio durante el año: Muerte feta, prematuridad, bajo peso al nacer son ejemplos objetivos, en ella se aprecia además el elevado porcentaje que aún se obtiene sin identificación de causa precisada. Figura 1.

Figura 1. Distribución de las causas maternas y fetales de AFPH elevada en Pinar del Río en el año 2012.



Fuente: Registros de seguimiento lineal.

La determinación de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la AFPH elevada con relación a la prematuridad y el bajo peso al nacer se presentan en la tabla 2. Según estos resultados una gestante con AFPH elevada tiene una probabilidad de aproximadamente el 22% de presentar parto pretérmino y de un 16% de tener un producto con bajo peso al nacer.

Tabla 2. Resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la AFP elevada con relación a la prematuridad y el bajo peso al nacer.

Eventos perinatales	AFPH elevada sin causa demostrable			
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Prematuridad	17.46%	98.18%	21.6%	97.6%
Bajo peso al nacer	8.42%	98.01%	15.7%	95.7%

Fuente: Registros de seguimiento lineal

Se determinó el Índice Kappa como medidor de concordancia entre la prematuridad y el valor elevado de AFPH en suero materno, obteniendo un valor de 0.172. (IC: 0.073-0.271); lo que traduce asociación estadística entre los parámetros en estudio. Así mismo se calculó para el bajo peso al nacer, con resultados de 0.076

(IC: 0.004- 0.148) que también coincide en que la relación entre estas variables no es casual.

Discusión

En la actualidad se dispone a nivel mundial de una serie de marcadores bioquímicos cuya adecuada interpretación contribuye a la identificación precoz de posibles complicaciones materno-fetales, su oportuno diagnóstico. ⁶En Cuba, conjuntamente con la ecografía prenatal que aporta datos de altísimo valor se dispone de la cuantificación sérica de AFPH, como predictor del bienestar fetal. ^{2,4}

La elevación de las concentraciones séricas de esta glicoproteína durante el pesquiasaje prenatal sugiere la presencia de malformaciones fetales u otras anomalías a nivel del producto de la gestación. ^{1,3,5,6} Ante la no identificación de causas fetales ni maternas precisadas durante el segundo trimestre de la gestación se sugiere un seguimiento estrecho del bienestar materno-fetal considerando la elevación de la AFPH un predictor de posibles complicaciones del término del embarazo. El porcentaje total de gestantes con muerte fetal, prematuridad y bajo peso al nacer del producto de la gestación en este estudio asciende a 53% con relación a la totalidad de las embarazadas con AFPH sérica elevada. Estos resultados coinciden con los expuestos por Rodríguez Ramos en el 2010 en Sancti Spíritus con valores de riesgo relativo para el bajo peso y la prematuridad de 9.64% y 9.47% respectivamente. ² Así mismo es el comportamiento en Latinoamérica, según reportes del 2009 y el 2013, en los que se demuestra la relación entre la elevación de las concentraciones de AFPH y la ocurrencia de parto pretérmino, mostrando esta prueba tener una alta capacidad diagnóstica y poder predictivo en embarazadas con factores de riesgo. ^{5,6}

Incluso en países desarrollados, con disponibilidad de otros marcadores aún se continúa utilizando el resultado de AFPH como predictor de desenlaces desfavorables al término del embarazo. Así lo exponen *Smith GCS y colaboradores* ⁸ que demuestran asociación estadística entre la AFPH elevada, la muerte fetal y la prematuridad. Sus resultados de Odds Ratio (95% IC) para la pérdida de la gestación entre las 24 y 28 semanas fueron de 11.97 (IC: 5.34–26.83) en aquellas mujeres con niveles elevados de AFPH sérica. Por otra parte los valores con relación al nacimiento antes de las 37 semanas oscilaron en 2.44 (IC: 0.74–8.10); mostrando una estrecha relación entre la AFP elevada y estas complicaciones. (8)

Otros resultados muestran la estrecha relación entre valores elevados de AFPH y la ulterior comprobación de insuficiencia placentaria en la gestación evaluada por métodos específicos para ello. ⁹ Indudablemente la suficiencia óptima de la función placentaria participa como elemento cardinal en el bienestar del embarazo, el

adecuado progreso de peso fetal y la conclusión de la gestación posterior al logro de la madurez fetal total.

Resulta obligatorio notar el elevado porcentaje de AFPH elevada que en el municipio aún se constatan sin precisar causa definida. Esta situación traduce la necesaria revisión de los puntos de corte del laboratorio, luego del análisis de estudios como este, para refinar los resultados con vistas a mejorar aún más la sensibilidad de la prueba.

Así mismo, los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, apuntan hacia la necesidad de vigilar estrechamente toda embarazada desde el punto de vista obstétrico, tomando como antecedente el valor elevado de su AFPH. Este seguimiento será aún más riguroso en aquellas con factores de riesgo previos para el bajo peso al nacer y la prematuridad, pues en ellas se incrementa el riesgo potencial de estos eventos.^{5-6,8-9}

Finalmente, los índices obtenidos para la prueba Kappa de concordancia no se comparan dada la insuficiente disponibilidad de estudios reportados que utilicen este medidor de asociación. No obstante su empleo en esta investigación refuerza lo ya demostrado y es la no relación casual sino causal entre AFPH elevada y riesgo de eventos desfavorables perinatales.

A modo de conclusión se comprobó la relación estadística entre la elevación de la AFPH y la ocurrencia de nacimiento pretérmino y bajo peso al nacer. Los resultados en el municipio Pinar del Río refuerzan la teoría del valor predictivo de la AFPH como marcador de bienestar fetal y sugieren la necesidad de la vigilancia continua y estrecha desde el punto de vista obstétrico y perinatal en aquellas gestaciones con antecedentes de AFPH sérica elevada sin otras causas demostrables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernardes Sara Santos, Souza-Nogueira André, Moreira Estefânia Gastaldello, Kishima Marina Okuyama, Guembarovski Alda Fiorina Maria Losi, Turini Tercilio Luiz et al . Nimesulide-induced fatal acute liver failure in an elderly woman with metastatic biliary adenocarcinoma. A case report. Sao Paulo Med. J. [Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Feb 06] ; 133(4): 371-376. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000400371&lng=en. Epub Sep 19, 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2013.7550003>.
2. Fombuena Blanca, Ampuero Javier, Álvarez Luis, Aparcero Reyes, Llorca Rocío, Millán Raquel et al . LPAC syndrome associated with deletion of the full exon 4 in a ABCB4 genetic mutation in a patient with hepatitis C. Rev. esp.

enferm. dig. [Internet]. 2014 Dic [citado 2016 Mar 12] ; 106(8): 544-547. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082014000800008&lng=es.

3. Carlos Pías Niurka, Rego Díaz Alfredo, Luis Fernández Yero José, Sistachs Vega Vivian. Perinatal screening and data processing with the SUMA(r) technology in Cuba. Biotechnol Apl [Internet]. 2014 Dic [citado 2016 Abr 04] ; 31(4): 311-316. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522014000400006&lng=es.

4. González García R, Maza Blanes MA, Oliva López Y, Menéndez García R. La Genética Comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal en el municipio Minas de Matahambre. Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río. [Internet]2012;16(6)[citado 23 de enero de 2014]Disponible en:<http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/992/html>

5. Urdaneta Machado J, Leal S, García J, Cepeda de Villalobos M, Guerra M, Baabel Zambrano N, et al.Alfa-fetoproteína sérica en la predicción de parto pretérmino. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet] 2013; 78 (5) [citado 5 de enero de 2014] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000500006&lang=en

6. Urdaneta Machado José, Leal Selene, García José, Cepeda de Villalobos Maritza, Guerra Mery, Baabel Zambrano Nasser et al . Alfa-fetoproteína sérica en la predicción de parto pretérmino. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2013 Oct [citado 2016 Mayo 06] ; 78(5): 360-366. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000500006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000500006>.

7. Anuario estadístico de Salud. República de Cuba. [Internet] 2012 [citado 5 de enero de 2014]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf

8. Hernández Triguero Yanet, Suárez Crespo Maidelyn, Rivera Esquivel María Caridad, Rivera Esquivel Virginia Caridad. La genética comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2013 Jun [citado 2015 May 24] ; 17(3): 80-91. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000300009&lng=es.
9. Góes Luccas Santos Patto de, Lopes Roberto Iglesias, Campos Octavio Henrique Arcos, Oliveira Luiz Carlos Neves de, Sant'Anna Alexandre Crippa, Dall'Oglio Marcos Francisco et al . Recurrence of acute myeloid leukemia in cryptorchid testis: case report. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2014 Mar [cited 2016 May 06] ; 12(1): 109-111. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082014000100021&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082014RC2689>.

Datos para correspondencia

José C. Bencomo Correa. Estudiante de 5to año de la Carrera de Medicina.

Instructor no graduado en Medicina Intensiva y Emergencia.

Correo electrónico: jbencomoc@gmail.com